

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

98

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Louis SALOMON

Né le 20 août 1943 à BOBIGNY (93)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS D'UN CAS DE NECROSE MASSIVE DE LA SUBSTANCE
BLANCHE HEMISPHERIQUE CHEZ UNE CIRRHOTIQUE
SURVENUE AU DECOURS D'UN TRAITEMENT
PAR LE NIRIDAZOLE (AMBILHAR)**

Président : M. P. CASTAIGNE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Louis SALOMON

Né le 20 août 1943 à BOBIGNY (93)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS D'UN CAS DE NECROSE MASSIVE DE LA SUBSTANCE
BLANCHE HEMISPHERIQUE CHEZ UNE CIRRHOTIQUE
SURVENUE AU DECOURS D'UN TRAITEMENT
PAR LE NIRIDAZOLE (AMBILHAR)**

Président : M. P. CASTAIGNE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A MA FEMME

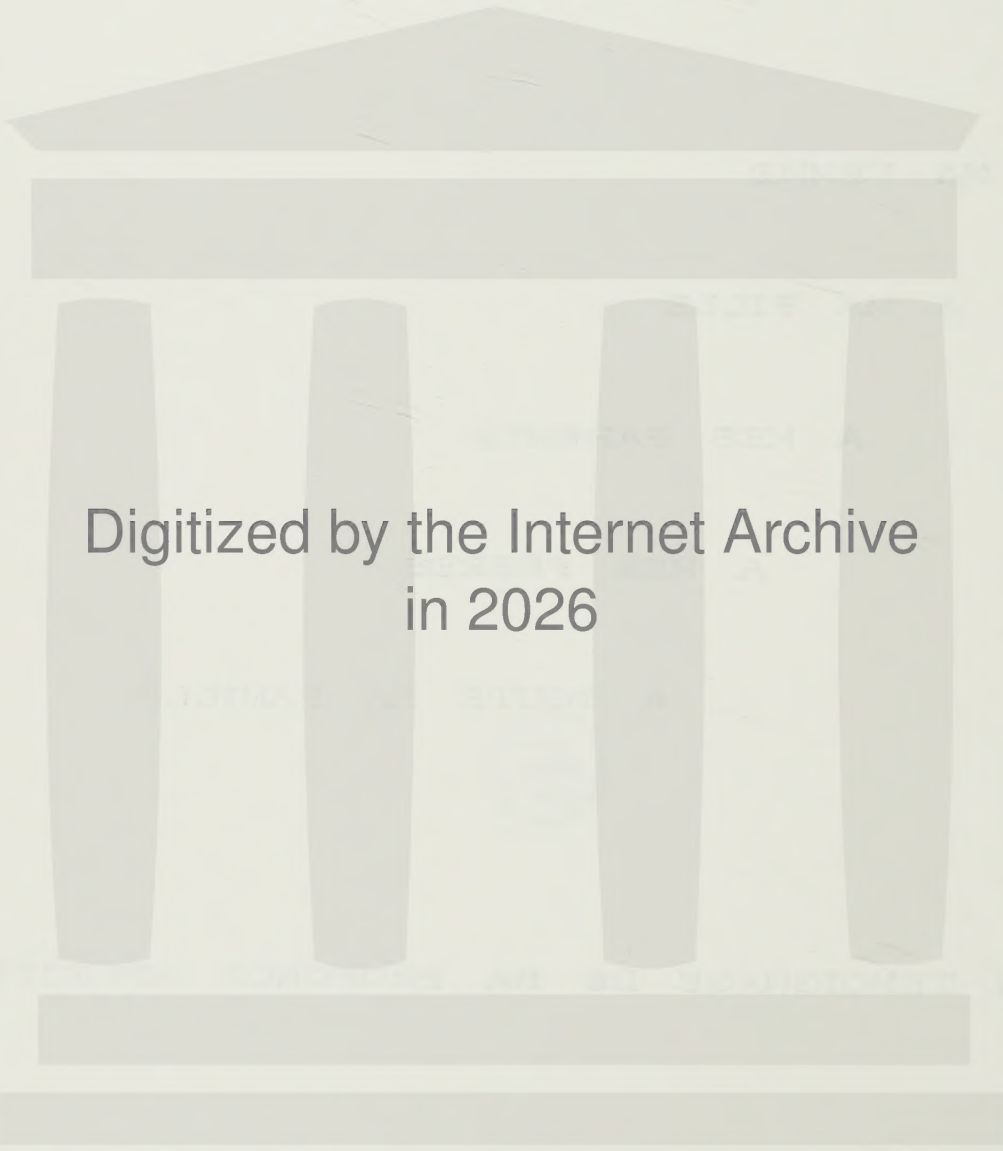
A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

EN TEMOIGNAGE DE MA PROFONDE AFFECTION



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550419_0004

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Professeur de Clinique des maladies du système nerveux
Doyen du C.H.U. Pitié-Salpêtrière

Qui nous a fait l'honneur de
présider cette thèse

En témoignage de notre profonde
déférence.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. ESCOUROLLE

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. LOEPER

Qui eut la bonté de nous recueillir
dans son service et de nous faire pro-
fiter de son enseignement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. EMERIT

Qui nous a inspiré le sujet de
cet ouvrage et nous a apporté ses
précieux conseils au cours de ce
travail.

INTRODUCTION

Cette thèse rapporte l'observation d'une nécrose massive de la substance blanche consécutive à la prise de Niridazole (Ambilhar)

Nous étudierons dans un premier temps l'observation clinique, d'abord la première hospitalisation, puis celle de la Salpêtrière où, entrée pour un coma elle mourut.

Dans un deuxième temps nous étudierons les caractères privilégiés de cette observation et nous chercherons à la lumière de la littérature les raisons de cette évolution fatale.

OBSERVATION CLINIQUE

- Observation de la première hospitalisation

Madame B. Antillaise, âgée de 45 ans, est hospitalisée le 3 Mars 1970 pour un bilan. Elle a été prise le 19 Février 1970 d'une douleur abdominale en barre, sans irradiation, avec vomissements. Le lendemain, elle est ictérique. Ses urines sont foncées, la température est à 38°, elle est anoréxique. La douleur reste localisée à l'hypochondre droit.

Examen à l'entrée

L'ictère est franc, conjonctival, et muqueux.

L'examen de l'abdomen : il est souple ; un peu balonné, le foie déborde de quatre travers de doigt le gril costal et mesure 18 cm se prolongeant sous les fausses cotes gauches, il est de consistance ferme.

L'examen pulmonaire et cardio-vasculaire est normal.

Pas de splénomégalie, pas d'adénopathie, le reste de l'examen clinique est normal.

Ses antécédents : N'ont rien de particulier, pas d'antécédents médicaux, son passé chirurgical est banal, appendicectomie, ovariectomie six ans auparavant. Elle a été réglée à 15 ans, elle a fait une fausse couche à quatre mois, elle a une fille de quinze ans.

Son père est décédé, sa mère est vivante et bien portante, elle a deux frères et deux soeurs en bonne santé à la Martinique.

Habitude toxique : elle boit du vin et du rhum.

Les diagnostics envisagés à l'entrée sont : cholécystite aigue, lithiase cholédocienne, un cancer primitif du foie est envisagé par principe.

Un premier bilan biologique est pratiqué, il montre une éosinophilie à 9%, des transaminases modérément élevées et un taux de prothrombine à 26%.

NFS

G.R.	3,6 millions		
G.B.	8.800	Polynucléaire 90%	Eosinophile 9%
		Lymphocyte 8%	
V.G.	0,97		
V.S.	53,88	S.G.O.T. 82	
Hématocrite	34 %	S.G.P.T. 36	
Urée	0,68 g/l	Complexe	- Taux de prothrombine 26%
Glycémie	1,20 g/l	prothrombique :	- Prothrombine 60%
Bilirubine	130 mg/l		- Proaccélérine 50%

Un examen coprologique est en cours et si celui-ci est négatif on pratiquera une biopsie rectale à la recherche de schistosoma mansoni.

Le cliché d'abdomen sans préparation ne montre pas de lithiase.

Le 9 Mars l'ictère a presque totalement regressé, le foie a diminué de volume, l'abdomen toujours balloné est indolore.

Une ponction péritonéale ramène un liquide jaune citrin.

Un nouveau bilan biologique montre une éosinophilie à 14 %.
Le taux de prothrombine est remonté à 54 %.

Le traitement jusqu'alors comporte :

Nitrylisat

Sérum Glucosé Hyper Tonique à 10 % 1 litre

Sérum Glucosé Isotonique 0,5 litre

Sodium 4 g

Potassium 2,5 g

Vitamine K 1

La thérapeutique à ce stade semble donc être très prudente. Les perfusions de glucosé sont arrêtées au bout d'une semaine et la malade est mise à un régime sans sel stricte. Ensuite, elle prendra ALDACTONE, LASILIX et recevra une antibiothérapie massive et variée : KEFLIN, GENTALLINE, CEPORINE.

Nous sommes donc en présence d'une cirrhose, cliniquement certaine, décompensée, mise à une thérapeutique adaptée. L'éthylisme est certain ; le diagnostic de Bilharziose est évoqué.

Cette cirrhose est confirmée par la laparoscopie et la ponction biopsie de foie.

Compte-rendu opératoire de LAPAROSCOPIE :

Voie d'abord sous-ombilical

Foie augmenté de volume, d'aspect nodulaire, clair de consistance dure avec capsulite sous forme de petites granulations blanchâtres. Il existe une hypervascularisation du ligament rond et du péritoine (2 grosses veines en particulier dans la région splénique).

La rate est augmentée de volume. Petite lame d'ascite.

Péritoine vascularisé sans granulations.

La vésicule est augmentée de volume, légèrement tendue.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE

Cirrhose annulaire à plages parenchymateuses nodulaires formées de travées hépatocytaires de cellules présentant peu d'altération morphologiques et notamment pas de figure de surcharge pigmentaire ou graisseuse.

Nodules enserrés par des bandes scléreuses assez épaisses d'une trame à texture serrée comportant quelques néocanaux mais ni figure de néovascularisation ni d'infiltrats cellulaires.

Le 3 Avril on pratique une B.S.P. une rectoscopie et une biopsie rectale. On découvre aussi une syphilis sérologique le NELSON est à la limite, l'immuno-fluorescence : ++++ (elle est mise à un traitement par pénicilline et cyanure de mercure).

La B.S.P.

15 minute 58 mg

45 minute 32 mg

RECTOSCOPIE : Rectoscopie normale jusqu'à 20 centimètres si ce n'est une fragilité muqueuse très importante et notamment dans le rectum de larges plaques de sang séché qui après le nettoyage s'avère être d'origine locale. Le nettoyage déclenche à nouveau quelques saignements dus à de multiples excoriations (en rapport sans doute avec les lavements).

Biopsie rectale pratiquée.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE Biopsie rectale

Présence dans la sous-muqueuse de plusieurs (14) structures parasitaires répondant à des oeufs de shistosomes. La coloration de Ziehl, très positive identifie la variété de mansoni.

Son état s'aggrave, l'anémie est profonde, le complexe prothrombique est bas, il y a une baisse de l'état général : elle est mise à la prednisone.

Le 20 Avril, elle est mise au Niridazole à raison de deux comprimés par jour. Au quatrième jour du traitement on constate l'apparition de troubles psychiques à type d'agitation et d'euphorie.

Ces troubles psychiques sont rapportés au prednisone qui est diminué.

On poursuit le Niridazole.

Le 27 Avril, c'est-à-dire après une cure de sept jours de Niridazole, elle est agressive et désorientée, on constate un flapping trémor. Elle est mise à HEMINEURINE et ORNICETIL, le Niridazole est arrêté.

Les troubles regressent.

Son état s'améliore, mais le pronostic reste facheux, elle sort de l'hôpital pour retourner à la Martinique avec sa fille.

LE BILAN DE CETTE HOSPITALISATION EST DONC
LE SUIVANT :

Découverte d'une bilharziose chez une Antillaise venant de décompenser une cirrhose éthylique, mise à un traitement par Niridazole qui a été maintenu malgré l'apparition de troubles psychiques qui furent rapportés à la prednisone.

OBSERVATION DE LA SALPETRIERE

Madame B. arrive à la Salpêtrière adressée en urgence par le service médical d'Orly pour un coma.

A l'entrée : l'examen aux urgences le 14 Avril

Il s'agit d'un coma vigil. Elle ne répond à aucune question. Elle est dans un état cachectique. Le foie n'est pas palpable. On remarque une atteinte polynévritique des membres inférieurs avec une amyotrophie considérable des quadriceps.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont présents. Par ailleurs il existe un strabisme interne de l'oeil droit et un nystagmus rotatoire spontané.

La tension artérielle est à : 15-10. L'examen cardio-pulmonaire est normal. On se trouve donc en présence d'un trouble profond de la conscience sans signe neurologique.

Le 15 Mai nouvel examen dans le service. La température est à 38°.

La tension artérielle est à 13,5-10. Le rythme cardiaque est à 120 par minute. L'oscultation est normale.

L'examen pulmonaire est normal.

Examen de l'abdomen : Il existe une cicatrice d'appendicectomie, une cicatrice médiane sous-ombilicale, plus une cicatrice sous costale droite. Une tache dépigmentée sous-costale gauche.

Pas de foie palpable, il mesure dix centimètres. Pas de rate.

Examen neurologique : Amyotrophie des membres inférieurs
Réflexes ostéo-tendineux bicipital, tricipital, rotulien et achilléen sont présents et symétriques.

Les cutanés plantaires sont indifférents.
Il n'y a pas de trouble de déglutition
Elle ne répond pas aux questions et
semble avoir mal à la mobilisation des
jambes à laquelle elle répond par un
grognement.

Fonction lombaire : Le liquide clair et non hypertendu, il y a
1,8 éléments
270 hématies
L'albumine n'a pu être dosée, le prélèvement
étant insuffisant.

Le ionogramme est perturbé et montre une concentration importante.

NA 146 meq	Ca 100 mg
K 2,7 meq	Phos Alc 20 KA
cl 102 meq	Bilirubine 31 mg
H-CO ₃ 27 meq	Urée 1,21 g/l
Protides 93 g/l	Glucose 1,30 g/l
Albumine 30 g/l	

La réhydratation mise en route, est guidée par des ionogrammes successifs. Elle amènera une normalisation des électrolytes plasmatiques.

Le 19 Mai le ionogramme est sensiblement normal mise à part la calcémie qui baisse 0,80 mg/l. Malgré cette rééquilibration hydro-électrolytique on ne note aucun changement clinique. L'urée urinaire est à 15 g/l.

L'amoniémie à 0,78 mg/l

On constate d'autre part que la sérologie syphilitique est négative alors qu'à l'hospitalisation antérieure avaient été trouvés des résultats très positifs.

Le bilan hépatique est le suivant :

Electrophorese : Albumine	46%	Protides totaux	77 g/l
Alpha 1	2%	Sérine	38
Alpha 2	6%	Globuline	49
Bêta	46%	S/G	0,8
Gamma		Cholestérol total	1,15 g
		Transaminase GPT	30
Test de floculation : Thymol	53%	GOT	170
Rouge colloïdal	+++	Taux de prothrombine	75%
Gros	1,4	Lipides totaux	3,75 g/l
Kunkel zinc	100	Bilirubine totale	19 mg/l
Cétavlon	27	indirecte	3 mg/l
Kunkel phénol	11		

Les examens cliniques journaliers n'ont montré aucune modification, en particulier pas d'apparition de signes de localisation, alors que le coma reste profond.

Le 22 Mai, le Docteur SICARD vient la voir et reste réservé quant à un diagnostic en raison de :

- L'absence de signes de localisation
- D'un EEG de type plutôt métabolique
- D'un ionogramme normal en dehors d'une calcémie qui s'abaisse régulièrement.
- D'une ponction lombaire normale et de la non modification de l'état clinique après une injection de vitamine B 1.

Il note cependant, une nette amyotrophie du membre inférieur gauche qui contraste avec un volume normal à droite ; un léger oédème du pied et de la cheville droite, une légère hypertonie droite contrastant avec des réflexes plutôt vifs à gauche, une latéralité du regard toujours orienté vers la gauche.

Toutefois, il discute 1°) Un coma métabolique ; mais on a déjà éliminé un coma hépatique, un coma diabétique, un GAYET-WERNIKE.

2°) L'assymétrie des membres inférieurs peut être la séquelle d'une hémiplegie cérébrale infantile mais d'après son entourage elle ne présentait pas de séquelles de ce type.

Par contre, depuis sa sortie de l'hôpital elle se plaignait d'une faiblesse des membres inférieurs et elle ne se déplaçait qu'avec peine, il propose des examens électriques dans le but de déterminer l'origine centrale ou périphérique neurogène ou myogène. En cas d'une origine neurogène périphérique une biopsie serait intéressante.

Il demande de refaire la PL pour doser l'albumine et des radios de crâne à la recherche de calcifications.

De toute façon on élimine : - une lésion traumatique : hématome sous-dural ou hémorragie méningée
- une tumeur cérébrale bien que les paralysies oculaires évoquent une FOVILLE protubérentielle
- un coma toxique
- un pitiatisme

Le 25 Mai : les radios du crâne sont normales

l'électromyogramme pratiqué montre des signes de fibrillation électrique dans les muscles des deux loges antéro externes des membres inférieurs donc une dénervation périphérique.

L'écho encéphalogramme est médian en place.

Une étude immunologique parasitaire est pratiquée en immunofluorescence, elle montre un taux élevé d'anticorps bilharziens (2560)

L'immuno diffusion retrouvera la présence d'anticorps bilharziens : 3 arcs avec schistosoma mansoni.

La mesure des gaz du sang ne montre pas de modifications importantes

PA O2 87

Saturation 96

PH 7,40

PC O2 31

Hématocrite 27%

La réanimation est poursuivie, le ionogramme est équilibré. Une nouvelle électrophorèse des protides montre une albumine basse et des gammas très augmentées

Albumine 35

Alpha 1 4

Alpha 2 11

Bêta 13

Gamma 37

Le 29 Mai le Professeur LAPRESLE évoque la possibilité d'une phlébite du sinus longitudinal supérieur, en raison du début brutal, du coma peu profond, de la bilatéralité des signes et de la présence d'ondes Delta synchrones bilatérales à l'EEG et de la présence d'hématies à la ponction lombaire (258 le 16 Mai 59 le 25 Mai). Il envisage aussi un hématome sous dural. Cependant il demande :

- Rechercher la sérologie syphilitique
- Refaire un EEG
- Rechercher des porphyrines dans les urines en raison des signes périphériques et du coma bien que le tableau ne soit pas évocateur.
- Faire une artériographie carotidienne droite en raison de l'assymétrie des réflexes et de la déviation des yeux à gauche trouvée par le Docteur SICARD.
- Faire une gammagraphie

L'artériographie est pratiquée le 30 Mai, elle est normale.

Le 1er Juin le Professeur GENTILINI pense que l'étiologie parasitaire de ce coma est très improbable. Si elle existe il faudrait alors la rapporter au Niridazole. Chez cette Antillaise on ne saurait évoquer une Filariose à Loa Loa. Elle ne semble pas avoir pris de NOTEZINE qui peut donner un coma. Mais rien n'est en faveur d'une étiologie parasitaire, en particulier l'absence d'éosinophile.

Cliniquement l'état de Madame B. s'aggrave depuis quelques jours, le coma est très profond toujours calme : la malade ne réagit à aucune stimulation. L'E.E.G. montre un Delta moins ample, disparition des Deltas à front raide.

L'encombrement respiratoire nécessite des aspirations régulières. La respiration est rapide à 24 par minute, stertoreuse. Il existe une tachycardie modérée à 104 par minute. La tension artérielle est à 15,5 - 9. La température à 37,4°.

Les fonctions végétatives sont donc peu perturbées.

L'examen neurologique : l'hypertonie initiale a fait place à une hypotonie les réflexes ostéo tendineux sont absents sauf le bicipital gauche.

Les cutanés plantaires sont indifférents

Les cornéens sont présents

La manoeuvre de Pierre MARIE et FOIX est négative

Il n'y a pas de signe méningé.

Le ionogramme est normal, l'albumine très basse à 18 g/l, le calcium est à 82 mg. La réanimation se poursuit avec 2 litres de glucosé isotonique sodium 6 g potassium 6 g gluconate de calcium, vitamine B 1 et Transcycline.

On pratique à nouveau Ponction lombaire E.E.G. et BW. Les bilans sérologiques restent négatifs sur le LCR. On trouve cependant dans le sang un NELSON à 70%.

Le 8 Juin on apprend que les troubles présentés antérieurement étaient : obnubilation avec discours en Créole puis coma vigile. A l'arrêt du traitement et sous HEMINEURINE le coma a progressivement régressé en quelques jours. Pour le Professeur GENTILINI cette notion très importante d'un premier coma contemporain de la prise de Niridazole est en faveur de la responsabilité de ce produit pour ce second coma.

Le 11 Juin 1970 Décès.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'autopsie pratiquée 36 heures après la mort a montré une bronchorrhée avec congestion des deux bases pulmonaires, un hématome péricarotidien droit secondaire à l'artériographie ; et un foie cirrhotique (1150 g) très ferme à nodules assez volumineux.

Il existait de plus un aspect d'hypervascularisation avec purpura sous-muqueux de la muqueuse rectale.

Etude neuropathologique

Le cerveau était gonflé oédémateux avec des ventricules collabés et un effacement des sillons de la convexité. Il existait un engagement bilatéral des circonvolutions hippocampiques et des amygdales cérébelleuses, cause de la mort, avec des lésions hémorragiques secondaires de la région mésencéphalique axiale.

Les sinus veineux étaient libres. Les vaisseaux carotidiens et vertébraux étaient perméables.

L'examen microscopique a été pratiqué sur coupes incluses en celloïdine (coloration hémateïne, éosine, loyez, Nissl) et fragments étudiés à congélation (coloration soudan noir, oil red o, PAS).

Les principales lésions intéressent la substance blanche.

Elle prédominent dans la substance blanche des hémisphères cérébraux mais affectent aussi le cervelet. Il existe une démyélinisation massive portant sur l'ensemble de la substance blanche, touchant souvent les fibres en U, respectant le corps calleux et la capsule interne. Cet aspect correspond à des lésions oédémateuses massives réalisant en certaines régions un aspect spongieux avec tuméfaction oligiale particulièrement net dans l'album cérébelleux.

Ailleurs les lésions prennent souvent un aspect nécrotique avec présence de corps granuleux, chargés de graisses soudanophiles (soudan noir, + , Oil red o +). Il n'existe pas de signes inflammatoires.

Le cortex cérébral est d'ensemble peu affecté. Il existe quelques lésions neuronales terminales. En revanche on observe, avec une assez grande intensité, une prolifération astrogliale à noyaux clairs, prédominant dans les troisième et cinquième couches.

Les noyaux gris centraux présentent le même type de prolifération gliale. Celle-ci prédomine dans le globus pallidus mais est également très marquée dans les putamen et les formations dorso-médiales des thalamus. Dans le palladium les modifications gliales revêtent l'aspect de la glie d'Alzheimer type II.

Le tronc cérébral est peu altéré, à l'exception des lésions hémorragiques terminales dans la calotte protubérantielle haute.

Il existe cependant dans les tubercules quadrijumeaux supérieurs et la réticulée mésencéphalique, une prolifération astrogliale du même type que celle notée plus haut.

Les olives bulbaires ne présentent qu'une gliose modérée.

Dans le cervelet, à l'exception des lésions discrètes du cortex, sous la forme d'une paleur modérée, de la couche des grains et d'une dépopulation irrégulière des cellules de Purkinje.

La moelle est indemne de lésions. Les cornes antérieures sont cependant le siège d'une chromatolyse neuronale modérée.

CONCLUSION Les lésions cérébrales observées sont de deux types :

- Un oédème massif de la substance blanche avec des lésions nécrotiques, sans signes inflammatoires.
- Une prolifération gliale cortico sous-corticale du type de celle observée dans les processus d'insuffisances hépatiques graves.

L'existence d'une cirrhose évoluée rend parfaitement compte des modifications gliales cortico sous-corticales. En revanche il paraît difficile de lui attribuer les lésions massives de la substance blanche.

Celles-ci ne relèvent pas d'un processus inflammatoire ni vasculaire. Une cause toxique paraît la plus vraisemblable et les lésions hépatiques massives, de nature cirrhotique, paraissent avoir joué un rôle probable dans l'action de cet éventuel facteur toxique.

R. ESCOUROLLE

DISCUSSION

Cette observation est remarquable par plusieurs aspects, principalement l'étude presque expérimentale de la toxicité et la richesse des examens, tant cliniques que paracliniques.

A ce propos nous verrons les particularités cliniques de cette nécrose de la substance blanche et d'une façon plus générale la toxicité du Niridazole chez des sujets présentant une lésion hépatique grave ; nous verrons aussi le rôle d'un shunt porto-cave dans cette toxicité et dans certaines expérimentations les modifications électro-encéphalographiques observées pendant le traitement et au décours du traitement.

Voyons d'abord les particularités cliniques de cette encéphalopathie et voyons en quel sens on peut parler d'une toxicité expérimentale :

Madame B. fut hospitalisée pour décompensation ascitique d'une cirrhose nutritionnelle. L'éthylisme était certain et avoué (vin et rhum), la numération formule sanguine pratiquée à l'entrée montre un taux d'éosinophyles élevés, ce qui oriente vers une parasitose et, après des examens de selles négatifs une biopsie rectale ramène des oeufs de schistosoma mansoni. Dans le même temps l'état général baisse. Elle est mise à la Prednisone.

La mise au Niridazole pouvait être discutée, on pouvait imaginer en effet un processus bilharzien surajouté à la cirrhose éthylique (bien que la ponction biopsie n'est donné aucun signe en faveur d'une atteinte bilharzienne hépatique). Si cette hypothèse avait été la bonne alors ce serait un autre problème. Connaissant les contre-indications du Niridazole en cas d'hépatopathie devrait-on l'utiliser ? Quelque soit la réponse que l'on donne à cette question, il semble raisonnable de dire que son utilisation pouvait être envisagée, mais sous une surveillance stricte, et en arrêtant le produit à la moindre réaction d'intolérance.

Au troisième jour du traitement apparaissent des troubles de type psychotique (réaction habituelle d'intolérance) et ces troubles sont rapportés à la corticothérapie associée. La prednisone est diminuée et le Niridazole est maintenu. Cliniquement l'état s'aggrave, apparait confusion, désorientation, discours en Créole puis obnubilation et coma vigil. Au bout de 7 jours le produit est arrêté et l'HEMINEURINE amènera une régression progressive des troubles (comme dans la majorité des cas de la littérature).

Voici l'épisode initial, pendant quelques jours il n'y a rien à signaler, l'état général est bas.

Le nouvel et dernier épisode sera plus brutal. Madame B. est amenée d'urgence du service médical d'Orly à l'hôpital. Elle présente à l'entrée un coma léger sans signe de localisation. La correction des troubles hydro-électrolytiques n'amènera aucune amélioration clinique. Les examens neurologiques du Professeur LAPRESLE et du Docteur SICARD et les examens journaliers du Professeur EMERIT ne permettront pas de mettre en évidence des signes de localisation et progressivement la malade va s'enfoncer dans un coma de plus en plus profond qui aboutira à la mort. Les divers examens sur le liquide céphalo-rachidien, l'artériographie, l'échoencéphalographie les électro-encéphalogrammes successifs ne permettront d'envisager ni étiologie avec certitude ni localisation. Seule l'étiologie médicamenteuse pourra être retenue en raison d'un premier accident caractéristique, régressif avec l'HEMINEURINE, hypothèse qui sera confirmée par l'examen anatomo-pathologique. Les causes immédiates de la mort étant un engagement bilatéral des circonvolutions hippocampiques et des amygdales cérébelleuses.

Voilà donc, sur le plan clinique, ce coma en deux temps avec un intervalle libre et une évolution fatale. Voyons maintenant le rôle de l'hépatopathie dans l'apparition de cet effet secondaire grave de la thérapeutique par le Niridazole et d'abord son métabolisme.

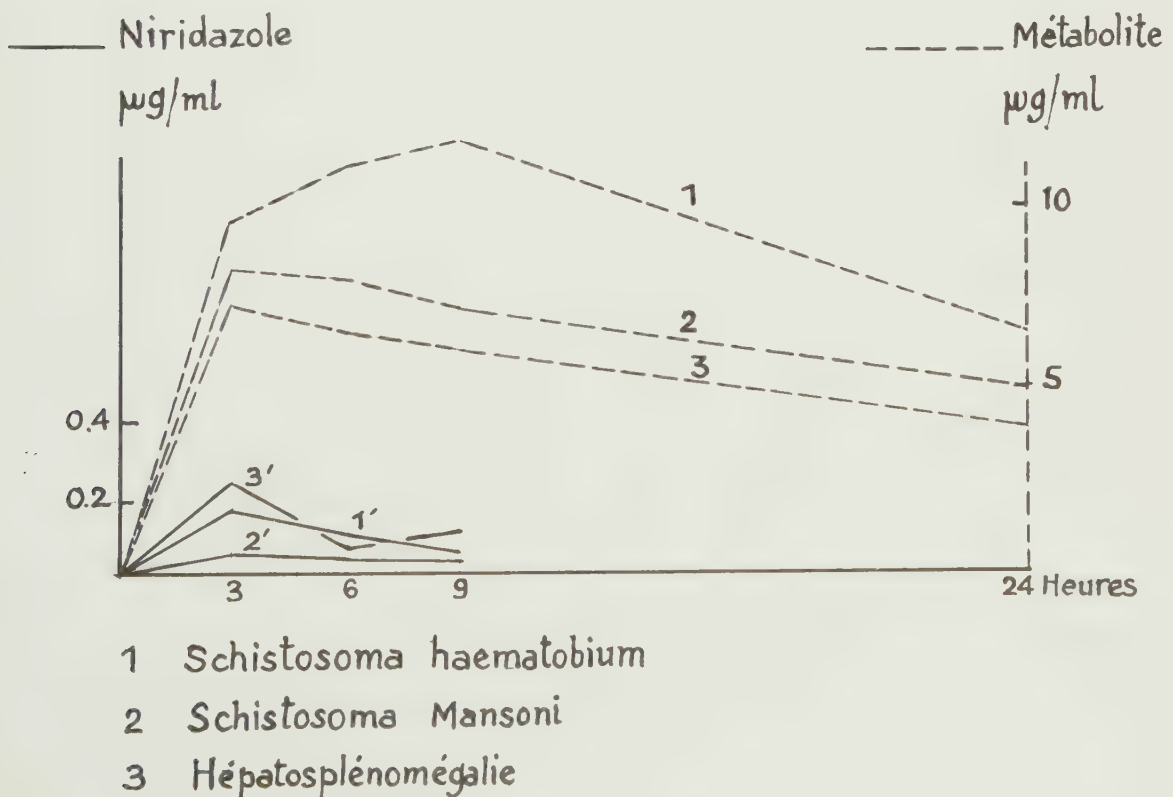
Particularité du métabolisme du Niridazole.

Le métabolisme du Niridazole ne montre pas de différence fondamentale entre l'homme et l'animal tant dans le nombre et les sortes de métabolites dans le sang et dans les urines.

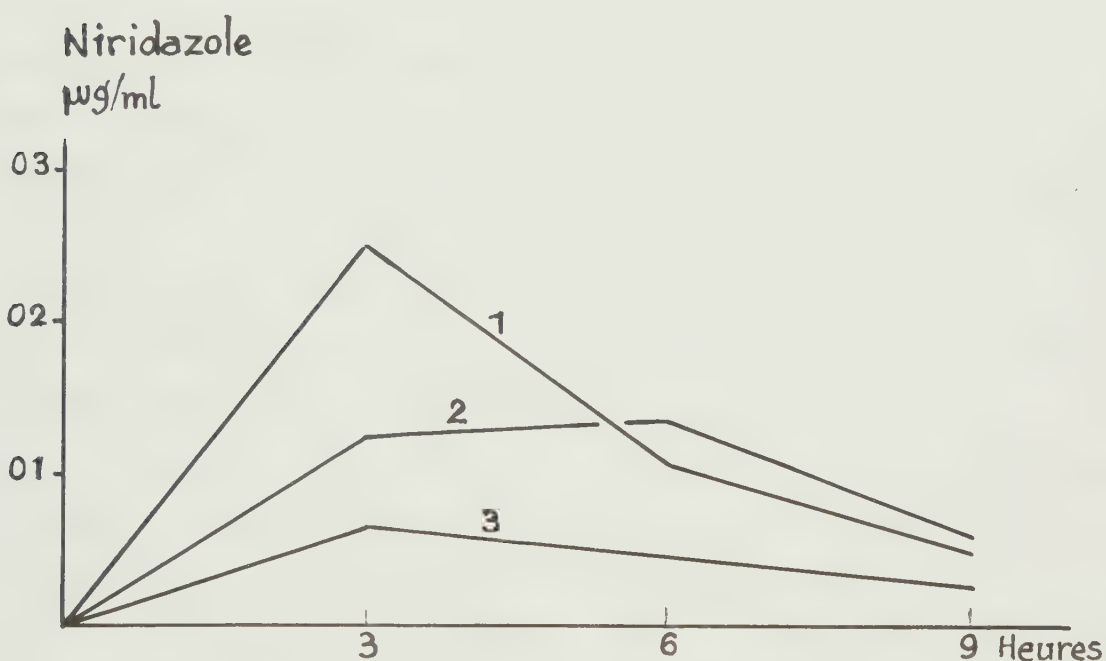
D'une façon générale la dose orale est absorbée d'une façon lente mais satisfaisante. Le produit gagne la veine porte puis le foie ou une grande partie y est métabolisée. La concentration dans le sang périphérique est basse et uniforme, résultant d'une absorption lente et d'un métabolisme rapide.

Les métabolites sont à une concentration plus élevée, certains étant liés aux albumines plasmatiques et éliminés lentement du courant sanguin. Les métabolites n'ont pas d'action anti-parasitaire. La vitesse de dégradation est sujette à des variations individuelles donc son efficacité et sa tolérance seront eux-mêmes variables.

Des dosages horaires du produit montre une courbe plus haute et plus pointue dans les cas d'hépatosplénomégalies.



Une autre représentation graphique semble plus intéressante encore. Il s'agit de l'étude comparative des taux sanguins moyens dans les formes hépato-spléniques d'abord avec effet secondaire grave sur le système nerveux central (SNC) puis sans effet secondaire et la troisième courbe représente les taux dans les formes intestinales sans effet secondaire.



1. Avec effets secondaires graves SNC
2. Sans effet secondaire grave SNC
3. Forme intestinale sans effet secondaire

Dans le cas des formes hépato-spléniques avec effet secondaire grave SNC la concentration est plus élevée avec un pic à la troisième heure.

L'auteur note que la différence de concentration n'est pas significative statistiquement qu'il faudrait refaire cette étude sur un plus grand nombre de cas. Cependant, il conclut que les effets secondaires sur le SNC sont dus à cette augmentation, les métabolites ne semblant pas avoir de rôle sur la toxicité. FAIGLE et KEBERLE Annals New-York Academy of Sciences (2).

Le rôle du dysfonctionnement hépatique est noté par de nombreux auteurs. Le mécanisme en cause semble être double. Une insuffisance enzymatique, et une existence d'anastomose porto-cave ce qui explique les taux élevés de produits non métabolisés parce que d'une part l'insuffisance cellulaire n'a pas permis un métabolisme suffisamment rapide et d'autre part une certaine quantité de sang n'a pas traversé le filtre ayant pris la voie détournée d'un shunt porto-cave (Etude splénoportographique) par COUTINHO et BARETTO Annals New-York Academy of Sciences (3).

BASMY dans le Journal of the Egyptian Medical Association (9) publie un article sur le rôle de l'hépatopathie dans la genèse des troubles neuro-psychiatrique il divise ses patients en trois groupes :

- 1 - Sans fibrose hépatique : 42 : ce groupe n'aura pas d'effet secondaire grave sur le SNC.
- 2 - Avec une fibrose débutante : 32 : un seul présentera des troubles psychiatriques : insomnie, irritabilité, état maniaque, avec régression complète à l'arrêt du traitement.
- 3 - Dernier groupe avec une fibrose hépatique sévère 10 cas parmi ces 10 sujets il y aura deux épilepsies et quatre troubles psychiques majeures dont l'un ne fut pas régressif et qui quitta l'hôpital sans avoir retrouvé sa conscience.

Cette étude sur un nombre limité de cas permet d'envisager une relation directe entre le degré d'atteinte hépatique et les effets secondaires tant en nombre qu'en gravité. Cette approche clinique est confirmée par les études EEG faites par COUTINHO et BARETTO qui concluent que les modifications électroencéphalographiques apparaissent dans 85% des formes hépato-spléniques contre 15% dans les formes intestinales. Toutefois, il signale que dans près de 50% des cas il n'y a pas de correspondance EEG et la clinique.

Les modifications disparaissent à la fin du traitement ou quelques jours après. Les auteurs signalent cependant des modifications EEG qui ont persistées plus d'un mois.

Les modifications caractéristiques sont faites d'une désorganisation générale du tracé avec quelques pointes et des rythmes lents, périodiques, bi-latéraux. Les mêmes modifications sont retrouvées par DAVIDSON : Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (4).

Pour JULIAO O Hospital (5) L'adjonction de Phénobarbital rend le produit plus maniable et dans 90% des cas il n'y a pas de modification électrique.

Cependant, si tous les auteurs de notre bibliographie reconnaissent la fréquence deux types principaux de perturbation que sont les psychoses et l'épilepsie, rares sont les auteurs parlant de coma MARS DEN MYRON Schultz (Gastroenterology) (1) dans un article consacré aux parasites intestinaux en général, rapporte un coma du à l'Ambilhar dont il ne sera pas possible de retrouver la trace dans la littérature.

Et l'on devra chercher des modifications EEG particulièrement évocatrices par leurs circonstances de survenues et par leur évolution pour trouver dans la littérature des cas où le même mécanisme toxique puisse être retenu. Tous les auteurs qui ont utilisé la technique électro-encéphalographique pour surveiller le traitement ont fait état de modifications persistant à l'arrêt du traitement parfois plus de 30 jours. COUTINHO et BARETTO (3).

Mais c'est BASMY dans le Journal of the Egyptian Medical Association (9) qui rapporte les modifications les plus intéressantes. Il prend trois groupes :

1er groupe : (9) sans cirrhose hépatique et sans trouble neurologique il n'y a pas de modification électrique.

2e groupe : (2) sans cirrhose avec affection neurologique, les modifications présentent avant le traitement sont exagérées pendant celui-ci et reviennent à la normale à l'arrêt.

3e groupe : (14) Tous les sujets ont une cirrhose du foie, la moitié présentera des modifications électriques. Après l'arrêt du traitement 4 sur 7 ont encore un tracé perturbé. Deux reviendront à l'état antérieur et deux resteront perturbés.

Dans ce même groupe un sujet présentera des modifications qui apparaîtront trois semaines après l'arrêt du traitement. Il s'agit d'ondes lentes diffuses de trois à six cycles par seconde.

Ceci pourrait permettre de dire que dans des cas particuliers lorsqu'une affection hépatique sévère est présente le Niridazole a une toxicité certaine pour le SNC et la persistance à l'arrêt du traitement des perturbations permet d'évoquer pour ces cas un processus de destruction tissulaire qui pourrait être évolutif car l'apparition de modification électrique trois semaines après l'arrêt d'un traitement ne permet que peu d'hypothèses ou la modification du tracé provient d'un processus pathologique intercurrent ou bien alors pendant le traitement la lésion était trop minime pour perturber un tracé et évoluant pour son propre compte elle a pris une importance anatomique qui permet une traduction électroencéphalographique.

Notre observation serait plutôt en faveur de cette seconde hypothèse par l'aggravation de l'état clinique (malgré la réanimation) à distance de la prise du produit mais ayant ici une évolution fatale.

CONCLUSIONS

Dans la présente observation, il semble que l'on puisse retenir le Niridazole à l'origine de la nécrose massive de la substance blanche hémisphérique.

En effet, le neurotropisme de ce médicament est bien établi, et il semble particulièrement mal supporté lorsqu'il existe une atteinte hépatique.

Cette observation incite à l'utiliser seulement lorsque l'infestation parasitologique met en danger la santé du malade et après avoir éliminé une tare hépatique majeure.

Il semble notamment nécessaire de distinguer de façon précise avant son emploi éventuel si une cirrhose est d'origine nutritionnelle ou bilharzienne.

Vu, le Président de Thèse,

Pr P. CASTAIGNE

Vu, le Doyen de la Faculté,

Pr BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer,

Le Recteur de l'Académie de PARIS,

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Ph. MARSDEN, MYRON, SCHULTZ. -

Intestinal parasites

Gastroenterology - Dec. 1969 - 57-6-236

- 2 - FAIBLE, KEBERLE. -

Metabolism of Niridazole in various espee including man

Annals New-York Academy of Sciences -
6 Oct. 1969 - P 552-557

- 3 - COUTINHO, BARETTO. -

Treatment of hepatosplenic schistosomiasis mansonii with niridazole : relationships among liver function, effective dose, and side effects.

Annals New-York Academy of Sciences -
1969 - P 615-620

- 4 - DAVIDSON. -

Neuropsychiatric effects and E.E.G. changes in niridazole therapy.

Transaction of the Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene - 1969 - 63-579-581

5 - JULIAO. -

Electroencephalographic study of patients suffering of schistosomiasis mansoni during treatment with Niridazole and Phenobarbital.

O Hospital - Dec. 1969 - 2229-2234

6 - ZYNGIER. -

Neuropsychics manifestations in schistosomiasis treated with Ambilhar.

O Hospital - Nov. 1967 - 1469-1478

7 - FONTANILLE. -

Risks versus benefits in antischistosomal therapy

Annals New-York Academy of Sciences -

6 Oct. 1969 - P 811-820

8 - ZACHARIAS. -

Tolerance of the Niridazole Benzodiazepine drug combination in the treatment of schistosomiasis mansoni.

O Hospital - 8 Nov. 1967 - 72-1465-1468

9 - BASMY K. -

E.E.G. changes in bilharzial patients treated with Ambilhar.

Journal of the Egyptian Medical Association -
1968 - 51-290-300

10 - BASMY K. -

The role of the liver disfunction in the occurrence of the neuropsychiatric side effects of Ambilhar.

Journal of the Egyptian Medical Association -
1969 - 52-196-204

11 - FADL, HUSSEIN, HASEEB. -

Ambilhar in the treatment of schistosomiasis mansoni

Journal of Tropical Medicine and Hygiene -

1967 - 70-255-258

12 - MAC MAHON. -

A report on the side effects of Ambilhar and the effect of Antihistaminics and Aspirin on these reactions.

Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene - 1967 - 648-652

13 - GENTILINI, CARBON. -

Traitement médical de la Bilharziose urinaire et de la Bilharziose intestinale.

Les Feuilles du Praticien - Dec. 1967 - P 795-800

14 - SANKALE, BAYLET et Coll. -

Le traitement de la Bilharziose par le CIBA 32644 Ba

Medecine d'Afrique Noire - Oct. 1967 - 10-517-522

15 - BRUMPT, DEGREMONT et Coll. -

Le Niridazole dans le traitement des quatre Bilharzioses

La Presse Médicale - 6 Avr. 1968 - 17-797-800
